

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Médico Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Parc Taulí. Parc Taulí Hospital Universitario. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí I3PT. Universidad Autónoma de Barcelona. Sabadell (08208), España
2. Profesor asociado Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (08208), España

Los autores del presente trabajo manifiestan que:

El manuscrito es remitido en exclusiva a la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, de forma que no está siendo sometido a consideración en ninguna otra publicación y no ha sido publicado previamente

Los autores son responsables de la investigación y han participado en su concepto, diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito, así como en el aprobado definitivo que ha sido enviado

Los autores afirman que se obtuvo el consentimiento de la institución y las personas estudiadas en las investigaciones mediante un consentimiento informado específico. El Proyecto ha sido autorizado por el Comité de Ética del Hospital

Los autores notifican que no existe conflicto de intereses en relación a su manuscrito

Recibido: 29 abril 2020

Aceptado: 11 mayo 2020

Publicación anticipada:

Correspondencia:

Yulieth Estephany Martínez Meza

📍 Calle 48 N # 5-24

✉ yemartinezm@hotmail.com

Citar como: Vilà Famada A, Pina Pérez S, Jurado Seguer J, Lleberia Juanos J, Costa Pueyo J. Validación de los criterios ecográficos IOTA en la práctica clínica con marcadores tumorales y patología. Estudio observacional prospectivo. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2262>

Validación de los criterios ecográficos IOTA en la práctica clínica con marcadores tumorales y patología

Validation of IOTA simple ultrasound rules in clinical practice with tumor markers and pathology

Anna Vilà Famada¹, Silvia Pina Pérez^{1,2}, Judith Jurado Seguer¹, Judith Lleberia Juanos^{1,2}, Jordi Costa Pueyo^{1,2}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2262>

RESUMEN

Objetivos. Correlacionar la ecografía prequirúrgica de las masas anexiales aplicando los criterios IOTA y el diagnóstico anatomopatológico tras intervención quirúrgica. Valorar la utilidad de los marcadores tumorales bioquímicos. **Método.** Estudio observacional prospectivo en 102 pacientes con diagnóstico ecográfico de tumoración anexial, intervenidas quirúrgicamente entre enero 2017 y febrero 2020. El análisis estadístico se realizó con SPSS 17.0. Las variables categóricas se analizaron mediante pruebas de Fisher y chi-cuadrado, las variables cuantitativas mediante prueba t-student. La concordancia entre la valoración de la ecografía transvaginal mediante criterios IOTA y el resultado anatomopatológico, se estudió con el coeficiente de contingencia y el índice kappa. **Resultados.** Según criterios IOTA, se clasificó como benignas a 48% de las tumoraciones, como malignas 24,5%, y 27,5% resultaron no clasificables. La anatomía patológica confirmó que 68,1% de las benignas y 72,8% de las malignas fueron correctamente filiadas por la ecografía. La concordancia entre la ecografía transvaginal prequirúrgica y la anatomía patológica fue significativa, con coeficiente de contingencia 0,58, índice kappa 0,47, $p < 0,05$ y con sensibilidad 94,1% y especificidad 92,1%. Los valores de la proteína epididimal humana 4 (HE4) y el antígeno del cáncer 125 (CA 125) tuvieron correlación con la anatomía patológica, también con significación estadística, siendo mayor en las pacientes menopáusicas. **Conclusiones.** Los criterios IOTA discriminaron de forma satisfactoria las masas benignas de las malignas. La proteína HE4 resultó mejor marcador bioquímico que el CA125.

Palabras clave. Quistes ováricos, Cáncer de ovario, Ecografía, Biomarcadores, tumor.

ABSTRACT

Objectives: To determine correlation between preoperative ultrasound evaluation of adnexal masses applying IOTA simple rules and pathology diagnosis. To assess usefulness of biochemical tumor markers in these cases. **Methods:** A prospective study was performed between January 2017 and February 2020. Patients with suspected ovarian pathology were evaluated using IOTA ultrasound rules and designated as benign or malignant. Findings were correlated with histopathological findings. Collected data was statistically analyzed using the chi-square test and kappa statistical method. **Results:** During this period, 102 women were eligible for the study. According to IOTA ultrasound criteria, 48% of the adnexal masses were classified as benign, 24.5% malignant and 27.5% were not classifiable. Pathology confirmed 68.1% of benign and 72.8% of malignant tumors were correctly classified by ultrasound. Statistically, the agreement between pre-surgical transvaginal ultrasound and pathology result was significant with contingency coefficient 0.58 and Kappa index 0.47, both with $p < 0.05$ significance. The sensitivity for detection of malignancy with IOTA simple rules was 94.1% and specificity 92.1%. As for biochemical tumor markers, human epididymal protein 4 (HE4) and cancer antigen 125 (CA 125) values had statistically significant correlation with pathology results. **Conclusions:** IOTA simple rules may be used in clinical practice for diagnosis of ovarian tumors. Human epididymis 4 appeared a better diagnostic tool than CA 125 in discrimination of malignant adnexal masses.

Key words: Ovarian cysts, Ovarian neoplasms, Ultrasonography, Biomarkers, tumor.

INTRODUCCIÓN

Las masas anexiales representan un motivo frecuente de consulta en ginecología, y la evaluación morfológica mediante ecografía pélvica constituye el primer estudio a realizar. La ecografía es un procedimiento fácilmente ejecutable, repetible y con costo relativamente bajo, y si-



que siendo el método de elección para distinguir entre patologías anexiales benignas y malignas. Mediante la identificación de patrones, se pueden clasificar varios tipos de tumores de acuerdo con su aspecto característico en las imágenes en escala de grises. Una caracterización adecuada de las masas anexiales es un paso fundamental para planificar el enfoque terapéutico correcto.

Diferentes estudios⁽¹⁾ informan que hasta 90% de las masas ováricas pueden ser clasificadas correctamente como benignas o probablemente malignas por un ecografista experto, y así determinar la necesidad de cirugía, el tipo de procedimiento quirúrgico y la prioridad del mismo.

Se han propuesto varios modelos de predicción de riesgo^(2,3), para diferenciar las masas anexiales, que evalúan la tumoración y clasifican el riesgo según los hallazgos ecográficos siguientes: multilocularidad, presencia de áreas sólidas, bilateralidad, ascitis, evidencia de metástasis, el estado menopáusico y diferentes marcadores bioquímicos. Tales modelos pueden resultar complejos y de difícil aplicación en la práctica clínica habitual. De esta complejidad surgen grupos de trabajo como el IOTA⁽⁴⁻⁶⁾ (*International Ovarian Tumour Analysis*), en el año 2000, validado prospectivamente y externamente, con la intención de que tanto las exploraciones ecográficas como la terminología requerida sean consensuadas. Este consenso del grupo IOTA describe las características ecográficas de los tumores anexiales y estima el eventual riesgo de malignidad, con el propósito de crear términos estandarizados y definiciones. El fin es ayudar a los ecografistas menos experimentados a reproducir los buenos resultados de ecografistas expertos. Además, la combinación del estudio ecográfico con marcadores bioquímicos (CA125 o HE4) parece tener aún mayor sensibilidad para clasificar la malignidad de la lesión^(7,8,9).

Nuestro estudio pretendió valorar la aplicabilidad clínica del modelo IOTA, basado en criterios ecográficos simples de clasificación de las masas anexiales en cuanto a la benignidad o malignidad, previamente a la intervención quirúrgica, así como determinar la sensibilidad y especificidad de la dicha valoración ecográfica y el impacto de los marcadores bioquímicos en la toma de decisiones.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo en la Unidad de Ecografías del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, que incluyó un total de 102 pacientes con diagnóstico ecográfico de tumoración anexial, a quienes se aplicó los criterios IOTA y que fueron intervenidas quirúrgicamente entre enero de 2017 y febrero 2020.

La metodología de los criterios IOTA incluye la división de los hallazgos ecográficos en dos grupos de características: reglas B y reglas M (figura 1). Las reglas B para predecir un tumor benigno consisten en las siguientes características: masas uniloculares, presencia de componentes sólidos con el diámetro más grande de <7 mm, presencia de sombra acústica, tumor liso multilocular con el diámetro más grande <100 mm y sin flujo sanguíneo. Las reglas M para predecir una lesión maligna comprenden lo siguiente: tumor sólido irregular, presencia de ascitis, al menos cuatro estructuras papilares, tumor sólido multilocular irregular con el diámetro más grande ≥ 100 mm y flujo sanguíneo abundante. Si se aplican una o más reglas M en ausencia de una regla B, se predice una masa como maligna. Si se aplican una o más reglas B en ausencia de una regla M, se predice una masa como benigna. Mientras que, si se aplican las reglas M y las reglas B o no se aplica regla alguna, la masa se clasifica como no concluyente.

Así, los tumores anexiales fueron clasificados de acuerdo con las reglas simples de IOTA como

FIGURA 1. CRITERIOS ECOGRÁFICOS DEL IOTA.

Se valora 5 criterios ecográficos de Benignidad (B) y 5 de Malignidad (M)	
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido <7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular >10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
M1	Tumor sólido de contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular >10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
Benigno	≥ 1 criterio benignidad, sin criterios de malignidad
Maligno	≥ 1 criterio malignidad, sin criterios de benignidad
No clasificable	Ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos



probablemente malignos, probablemente benignos o sin clasificar.

El estudio ecográfico siempre fue con acceso transvaginal. En los casos de tumoraciones con criterios IOTA de malignidad, se les realizó un estudio adicional vía abdominal para descartar posible ascitis y acabar de filiar la masa anexial, pero en ninguno de estos casos este estudio adicional abdominal cambio la valoración IOTA realizado en un primer momento vía transvaginal. Todos los exámenes de ultrasonido se realizaron con un ecógrafo Voluson S8 equipado con una sonda endovaginal de 5-7,5 MHz, sonda transabdominal convexa multifrecuencia de 3,5-5 MHz. Ambas sondas incorporan sistema Doppler color, potencia y pulsado. Las lesiones se clasificaron como sólidas o líquidas, uniloculares o multiloculares. Después de la evaluación en modo B, se activó el Doppler para evaluar la vascularización tumoral. La configuración de Doppler se ajustó para lograr la máxima sensibilidad (frecuencia, 5 MHz; rango dinámico, 20 a 40 dB; frecuencia de repetición de pulso, 0,6 kHz). La vascularización central se definió ante la presencia de manchas de color dentro de las áreas sospechosas del tumor como proyecciones papilares gruesas, áreas sólidas o parte central de tumores sólidos. Posteriormente, la estadificación IOTA prequirúrgica se comparó con los resultados histopatológicos en las piezas quirúrgicas.

Los cuatro ecografistas implicados en este estudio realizaron todas las exploraciones, previo consentimiento informado de las pacientes.

Los datos fueron recopilados mediante el programa Microsoft Office Access 2000 y posteriormente analizados con SPSS Statistics 17.0. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Fisher y la prueba de chi-cuadrado. La comparación de variables cuantitativas se efectuó mediante la prueba t-student. Se definió la significación estadística $p < 0,05$. La principal variable de estudio fue la concordancia entre la valoración de la ecografía transvaginal mediante los criterios IOTA y el resultado anatomopatológico definitivo, analizada mediante el coeficiente de contingencia y el índice kappa.

RESULTADOS

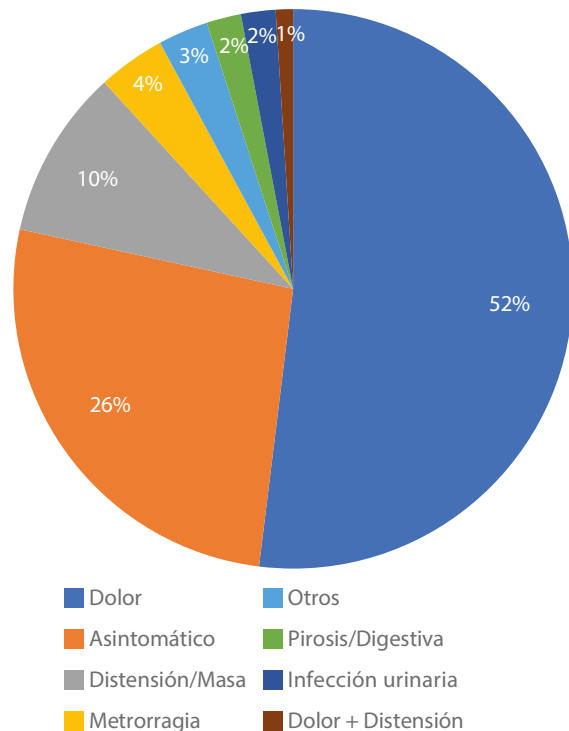
Un total de 102 pacientes fueron incluidas en este estudio. La edad media en los casos de benignidad fue 47,6 años y en los casos de malignidad, 59 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Más de la mitad de estas pacientes (53,9%) fueron premenopáusicas.

La localización de la tumoración fue unilateral en 94,1% de los casos, 54,9% derecha y 39,2% izquierda. En 6 casos fue bilateral (5,9%). El 72,5% de las masas fueron regulares, 66,7% uniloculares, 12,7% biloculares y el 20,6% restante multiloculares.

En la mayoría de las pacientes, el primer síntoma fue el dolor (52%), un 26,5% de tumoraciones fueron asintomáticas y 9,8% presentó distensión abdominal como síntoma inicial (figura 2).

A partir de las directrices IOTA, se clasificaron el 48% de las masas anexiales como lesiones benignas, 24,5% como malignas y 27,5% no clasificables.

FIGURA 2. CLÍNICA DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES ESTUDIADAS.



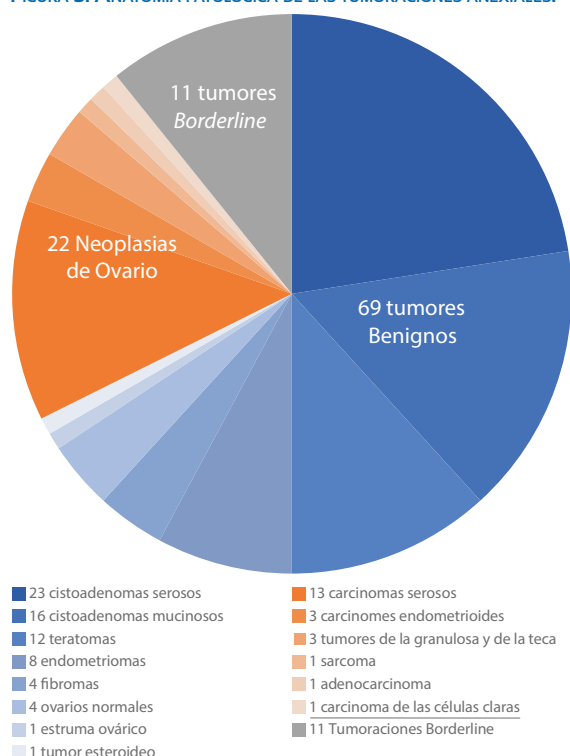


También se analizó los marcadores bioquímicos tumorales. Solicitamos la proteína epididimal humana 4 (HE4) en 57,8% de las pacientes, antígeno del cáncer 125 (CA 125) en 88,2% y antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19,9) en 73,5% de los casos.

Fue necesario realizar otras pruebas de imagen, como la tomografía computarizada en 38,2% de las pacientes y resonancia magnética en 16,9%.

Las tumoraciones benignas fueron intervenidas a los 98+/-11,9 días desde la realización de la ecografía, a diferencia de las tumoraciones malignas, intervenidas a los 44,7+/-8,4 días, o las tumoraciones *borderline* a los 45,1+/-16,9 días.

FIGURA 3. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES.



De las 102 tumoraciones anexiales intervenidas, el informe anatomopatológico comunicó de 69 tumoraciones benignas, 22 neoplasias y 11 tumoraciones *borderline* (figura 3).

Observamos una relación estadísticamente significativa entre la ecografía transvaginal prequirúrgica y la anatomía patológica (figura 4), con un coeficiente de contingencia de 0,58 e índice kappa 0,47 ($p < 0,05$). El 68,1% de las masas benignas informadas por anatomía patológica como tales, fueron descritas como benignas en la ecografía. De las neoplasias de ovario, el 72,8% fueron descritas como tumoraciones malignas en la ecografía. Y, finalmente, solo 45,5% de las tumoraciones *borderline* fueron catalogadas como no clasificables en la ecografía. La sensibilidad de la ecografía resultó ser 94,1% y la especificidad 92,1%, con razón de verosimilitud positiva 12 y negativa 0,06. Así mismo, el valor predictivo positivo fue 80% y el negativo 97,9%.

Respecto a los marcadores tumorales bioquímicos, la proteína epididimal humana 4 (HE4) fue estudiada en 59 pacientes (figura 5). Hubo 10,1% de falsos negativos (6/59) y 5% de falsos positivos (3/59), con relación a la anatomía patológica estadísticamente significativa y coeficiente de contingencia general de 0,54, siendo estadísticamente significativo; en el grupo de premenopáusicas, el coeficiente de contingencia no fue significativo, 0,40, y en el grupo de pacientes menopáusicas, el coeficiente de contingencia fue estadísticamente significativo, 0,6.

El antígeno del cáncer 125 (Ca 125) fue estudiado en 90 pacientes (figura 5). Hubo 5,5% de falsos negativos (5/90) y 10% de falsos positivos (9/90), teniendo relación estadísticamente significativa con la anatomía patológica y un coeficiente de contingencia general de 0,49, estadísticamente

FIGURA 4. CORRELACIÓN ENTRE LA VALORACIÓN DE LA ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL MEDIANTE LOS CRITERIOS IOTA Y EL RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO FINAL.

			AP			Total
			Borderline	Benigno	Maligno	
IOTA	No clasificable	Recuento	5	18	5	28
		% dentro de IOTA	17,9%	64,3%	17,9%	100,0%
	Benigno	Recuento	1	47	1	49
		% dentro de IOTA	2,0%	95,9%	2,0%	100,0%
	Maligno	Recuento	5	4	16	25
		% dentro de IOTA	20,0%	16,0%	64,0%	100,0%
Total	Recuento	11	69	22	102	
	% dentro de IOTA	10,8%	67,6%	21,6%	100,0%	



FIGURA 5. CORRELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES TUMORALES Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA.

			AP			Total
			Borderline	Benigno	Maligno	
HE4 patológico	No	Recuento	4	16	4	24
		%	16,7%	66,7%	16,7%	100,0%
	Sí	Recuento	0	0	11	11
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	4	16	15	35
		%	11,4%	45,7%	42,9%	100,0%
CA125 patológico	No	Recuento	3	20	3	26
		%	11,5%	76,9%	11,5%	100,0%
	Sí	Recuento	1	4	13	18
		%	5,6%	22,2%	72,2%	100,0%
Total		Recuento	4	24	16	44
		%	9,1%	54,5%	36,4%	100,0%
CA19.9 patológico	No	Recuento	5	41	11	57
		%	8,8%	71,9%	19,3%	100,0%
	Sí	Recuento	4	8	5	17
		%	23,5%	47,1%	29,4%	100,0%
Total		Recuento	9	49	16	74
		%	12,2%	66,2%	21,6%	100,0%

significativo. En el grupo de premenopáusicas se observó un coeficiente de contingencia no significativo de 0,39 y en el grupo de pacientes menopáusicas un coeficiente de contingencia estadísticamente significativo de 0,52.

Finalmente, el antígeno carbohidrato 19-9 (Ca 19.9) fue estudiado en 75 pacientes, no siendo su resultado estadísticamente significativo para la valoración de masas anexiales (figura 5).

DISCUSIÓN

En estudios publicados anteriormente, las reglas ecográficas simples IOTA no fueron aplicadas directamente durante el examen ecográfico. Los datos ecográficos fueron recogidos posteriormente de las pacientes y evaluados según los modelos de predicción⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Nuestro estudio supera esta limitación mediante la aplicación directa de las reglas simples de ultrasonido IOTA en las pacientes. En la literatura se describe la no aplicación de los criterios IOTA (IOTA no clasificable) en alrededor de 10% de las tumoraciones anexiales. Pero, este porcentaje es mayor en nuestro caso, dado que hemos comunicado hasta un 27,5% de las ecografías como IOTA no clasificable. No obstante, en la mayoría de estos casos (64,3%), la anatomía patológica definitiva fue compatible con benignidad. Este es el moti-

vo principal por el cual el 27% de las neoplasias ováricas y el 32% de las tumoraciones benignas no fueron catalogadas como malignas y benignas, respectivamente, en la ecografía. Esta limitación surge de la aplicación de un estudio en la práctica clínica habitual, ya que no todas las masas muestran características claramente predictivas de benignidad o malignidad.

A pesar de este comentario, consideramos que la clasificación ecográfica de las tumoraciones anexiales mediante criterios IOTA ha resultado ser altamente sensible y específica para predecir malignidad ovárica antes de la intervención quirúrgica de la paciente y, en general, de forma previa al diseño de una estrategia terapéutica. Se ha alcanzado una sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y negativa, así como valor predictivo positivo y negativo muy parecidos a los descritos en la literatura⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, obteniendo buena concordancia entre esta prueba y la anatomía patológica.

En cuanto a la utilidad de los marcadores tumorales bioquímicos para filiar las masas anexiales, recientemente se ha propuesto el He4 como biomarcador emergente en el diagnóstico diferencial de masas anexiales y el diagnóstico temprano del cáncer de ovario⁽¹⁸⁻²¹⁾. Hemos analizado de manera individual a cada uno de los marcadores bioquímicos, también por grupos de edad de las pacientes. De esta manera hemos concluido que tanto la proteína He4 como el antígeno Ca 125 han resultado útiles en la valoración de tumoraciones anexiales, aportando mayor información en las pacientes menopáusicas. El He4 ha mostrado ser el marcador tumoral de mayor utilidad, mientras que el Ca 19.9 no aportó información adicional para el manejo de las masas anexiales.

La limitación de este estudio es la propia de la práctica clínica habitual, donde la evaluación de masas no clasificables utilizando las reglas simples ha supuesto un reto para los investigadores. Es necesario más estudios prospectivos y preferiblemente aleatorizados para poder establecer herramientas de diagnóstico prometedoras, como el IOTA, con una influencia positiva para el manejo clínico del paciente.

Concluyendo, la mayoría de las tumoraciones anexiales pueden ser clasificadas correctamente como benignas o malignas utilizando la clasificación IOTA. Los marcadores tumorales, princi-



palmente HE4 y también Ca 125, son útiles en el diagnóstico preoperatorio de malignidad ovárica, especialmente en mujer menopáusica.

ASPECTOS ÉTICOS

No hay conflictos éticos. Se trata de un estudio que no identifica al individuo, garantizando la confidencialidad de los datos. Se realizó disociación de los datos con el fin de recoger de forma totalmente anónima. Los investigadores declaran que no tienen conflictos de interés. Los investigadores declaran que no ha habido prescripción económica por parte del promotor o de ninguna entidad externa en relación con el estudio realizado.

AGRADECIMIENTOS

A todo el servicio de Ginecología y Obstetricia, especialmente a la Unidad de Ecografía del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, por el seguimiento de las pacientes y la realización y notificación de los criterios IOTA en todas las ecografías ginecológicas de masas anexiales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol.* 1991;78(1):70-6.
2. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, Slangen BF, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;58:17-29. doi:10.1016/j.ejca.2016.01.007
3. Li QL, Wang CJ, Qi P, Zhang YX. Correlation of preoperative ROMA scores with clinical stage in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(10):1260-7. doi:10.1007/s12094-017-1664-8
4. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):9-20. doi:10.1002/uog.12323
5. Garg S, Kaur A, Mohi JK, Sibia PK, Kaur N. Evaluation of IOTA simple ultrasound rules to distinguish benign and malignant ovarian tumours. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):TC06-TC09. doi:10.7860/JCDR/2017/26790.10353
6. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):503-14. doi:10.1002/uog.13437
7. Yilmaz EP, Kumtepe Y. Endometrial and ovarian cancer with MR imaging: Importance of serum HE4 and CA 125 levels in the extent of disease at evaluation. *Eurasian J Med.* 2016;48(3):192-8. doi: 10.5152/eurasianjmed.2016.0259
8. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, İyibozkurt C, Inan C, Altıntaş AS, et al. The use of human epididymis 4 and cancer antigen 125 tumor markers in the benign or malignant differential diagnosis of pelvic or adnexal masses. *Balkan Med J.* 2017;34(2):156-62. doi:10.4274/balkanmedj.2016.0223
9. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(12):2496-506. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0635
10. Kostrzewa M, Zajac A, Wilczyński JR, Stachowiak G. Retrospective analysis of transvaginal ultrasound-guided aspiration of simple ovarian cysts. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1531-5. doi:10.17219/acem/10454
11. Chen H, Qian L, Jiang M, Du Q, Yuan F, Feng W. Performance of IOTA ADNEX model in evaluating adnexal masses in a gynecological oncology center in China. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):815-22. doi:10.1002/uog.20363
12. Nohuz E, De Simone L, Chêne G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(2):103-7. doi:10.1016/j.jogoh.2018.04.01
13. Landolfo C, Valentin L, Franchi D, Van Holsbeke C, Fruscio R, Froyman W, et al. Differences in ultrasound features of papillations in unilocular-solid adnexal cysts: a retrospective international multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):269-78. doi:10.1002/uog.18951
14. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:681-690D.
15. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010 Dec 14;341:c6839. doi: 10.1136/bmj.c6839
16. Knafel A, Banas T, Nocun A, Wiechec M, Jach R, Ludwin A, et al: The prospective external validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules in the hands of level I and II examiners. *Ultraschall Med.* 2016 Oct;37(5):516-23. doi: 10.1055/s-0034-1398773
17. Tinnangwattana D, Vichak-urrote L, Tontivuthikul P, Charoenratana C, Lerthiranwong T, Tongsong T. IOTA simple rules in differentiating between benign and malignant adnexal masses by non-expert examiners. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:3835-8.
18. Simmons AR, Baggerly K, Bast RC Jr. The emerging role of HE4 in the evaluation of epithelial ovarian and endometrial carcinomas. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(6):548-56.
19. Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, Mac-kowiak-Matejczyk B, Sledziwski TK, Kinalski M, et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res.* 2016;9(1):43. doi:10.1186/s13048-016-0254-7
20. Janas L, Głowacka E, Wilczyński JR, Malinowski A, Nowak M. Ocena użyteczności oznaczeń białka HE4 i algorytmu ROMA



w przedoperacyjnej diagnostyce guzów przydatków [Evaluation of applicability of HE4 and ROMA in the preoperative diagnosis of adnexal masses]. *Ginekol Pol.* 2015;86(3):193–7. doi:10.17772/gp/2062

21. Piovano E, Cavallero C, Fuso L, Viora E, Ferrero A, Gregori G, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):395–403. doi:10.1002/uog.17320